

Aus der Poliklinik für Zahnerhaltungskunde
(Leiter Prof. Dr. Dr. W. Ketterl)
der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Geschäftsführender Direktor Prof. Dr. Dr. W. Ketterl)

**Über den Einfluß intrapulär angewandter
CYTOSTATICA auf Pulpa und Wachstum
des Rattenschneidezahnes**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors
der Höheren medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Klaus Peter Sitte
aus Jauer/Schlesien

Mainz 1972

1973

Aus der Poliklinik für Zahnerhaltungskunde (Leiter
Prof. Dr.Dr. W. Ketterl) der Klinik für Zahn-,
Mund- und Kieferkrankheiten der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz (Geschäftsführender Direktor
Prof. Dr. Dr. W. Ketterl)

UBER DEN EINFLUSS INTRAPULÄR ANGEWANDTER
CYTOSTATICA AUF PULPA UND WACHSTUM
DES RATTENSCHNEIDEZAHNES

Inaugural Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors
der Höheren medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
M a i n z

vorgelegt von
Klaus Peter Sitte
aus
Jauer/Schlesien

Mainz 1972



Dekan	:	Prof.Dr.K.-H.Bäßler
Referent	:	Prof.Dr.Dr.W.Ketterl
Korreferent	:	Prof.Dr.K.Fuhr

Tag der mündlichen Prüfung: 15.2.1973

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Problemstellung	3
1.1 Die chemische Devitalisation der Pulpa durch Lokalapplikation nekrotisierend wirkender Einlagen	3
1.2 Die Entfernung des Organs unter Anästhesie	7
2. Gruppen der cytostatischen Substanzen und ihre Wirkungsweise	11
3. Eigene Untersuchungen	16
3.1 Material und Methode	16
3.1.1 Auswahl der Tiere	16
3.1.2 Tierhaltung	16
3.1.3 Gruppeneinteilung	16
3.1.4 Medikamente	17
3.1.5 Versuchsanordnung	17
3.1.6 Gewinnung und Aufbereitung der Präparate	20
4. Ergebnisse	21
4.1 Meßwerte	21
4.2 Statistische Auswertung	30
4.2.1 Methoden der statistischen Auswertung	30
4.2.2 Durchführung und Auswertung der statistischen Tests	34
4.3 Histologischer Befund	36
5. Diskussion	39
6. Zusammenfassung	44
7. Literatur	46



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554427_0136

1. Einleitung und Problemstellung

Die Behandlung der irreversibel erkrankten, lebenden Pulpa erfordert ihre teilweise oder ganze Entfernung. Zwei grundsätzlich differente Methoden stehen sich gegenüber:

1.1 Die chemische Devitalisation der Pulpa durch
Lokalapplikation nekrotisierend wirkender Ein-
lagen

1.2 Die Entfernung des Organs unter Anästhesie

ad 1.1

Mit der Einführung des metallischen Arsen im Jahre 1833 durch WOOD glaubte man, die Methode der Wahl zur schmerzlosen Amputation oder Exstirpation der Pulpa gefunden zu haben. Metallisches Arsen ist wasserunlöslich. Die toxisch wirksame Substanz stellt das lösliche Arsentrioxid dar. Es ist das Anhydrid der arsenigen Säure. Arsentrioxid wirkt als Kapillargift. Dabei werden die kontraktile Fasern der Gefäße gelähmt und die Endothelien geschädigt. Die Folgen sind maximale Hyperämie und Exsudation. Desweiteren treten Gefäßwandzerstörungen, typische Kugel-

blutungen, Stase, Thrombenbildung auf. Eine Rückkehr zur normalen Zirkulation ist nicht mehr möglich, die Ernährung sistiert, der nekrotische Zerfall der betroffenen Gebiete ist die Folge. Auch in den Pulpaschollen tritt eine Veränderung ein, die sich in einer Fettspeicherung in den Fasern mit nachfolgendem scholligen Zerfall, der Markscheiden zeigt (17, 33, 41).

Im Laufe der Zeit stellten sich jedoch erhebliche Nachteile bei seiner Verwendung ein. Die starke pharmakologische Wirkung des Arsen auf den Kapillarkreislauf und auf die Zelloxidation beschränkt sich nicht nur auf den Applikationsort, sondern führt darüber hinaus zu einer Schädigung der Nachbargewebe. Da die Wirkung des Arsen sowohl von lokalen als auch von individuellen Faktoren abhängig ist, kann eine exakte Dosierung und eine vorausschauende Begrenzung seiner Wirkung nicht angenommen werden (10, 12, 17, 27, 33, 34, 35). Ein wesentlicher Nachteil der Arsenapplikation ist daher die toxische Schädigung gesunden Pulpengewebes am Apex und der Gewebe der regio apicalis und die damit verbundene Schwächung der Abwehrkraft dieses für die Zahnerhaltung so wichtigen Gewebsabschnittes. Ein weiterer Nachteil ist die mögliche Schädigung des marginalen Parodontiums. Darüber hinaus wurde von einigen Auto-

ren (7) eine über Jahre dauernde Depotwirkung in der Umgebung des Applikationsortes festgestellt. Diese Schädigung des Arsen hat die Möglichkeit einer Arsenvergiftung zur Diskussion gestellt. Kennzeichnend für eine chronische Arsenvergiftung sind Keratosen an der Innenfläche der Hand und an der Fußsohle. Weitere Prädilektionsstellen als Folge chronischer Arsenaufnahme sind die Ausscheidungsorgane (Harnwege, Darm), Brustdrüsen, Leber, Magen und Lymphapparat. Einer der schwerwiegendsten Nachteile ständiger Arsenapplikation ist seine Kanzerogenität.

Solche durch Arsen verursachte Malignome hat man gehäuft bei Einwohnern von Reichelstein diagnostiziert. Das Trinkwasser dieses Ortes hat einen überdurchschnittlichen Gehalt an Arsen (31, 32). Auch Menschen, die in der Nähe von Fabriken mit arsenhaltigen Abgasen leben, sind seiner kanzerogenen Wirkung ausgesetzt.

Die Verwendung im zahnärztlichen Wirkungsbereich scheint nicht so prekär zu sein, da die dort verwendeten Dosen sehr klein sind. Jedoch ist die genannte Depotwirkung des Arsen in der Nähe des Applikationsortes nicht zu übersehen. Untersuchungen haben gezeigt, daß ein Nachweis von Arsen noch drei bis acht Jahre nach Applikation möglich ist (12).

Dabei werden Kieferkarzinome mit früheren zahnärztlichen Arsenapplikationen in ursächlichen Zusammenhang gebracht (31, 32).

Ein weiteres Medikament, das zur Devitalisation der Pulpa verwendet wird, ist der Paraformaldehyd. Chemisch gesehen ist es Trioximethylen, ein Kondensationsprodukt des Aldehyds der Ameisensäure. Durch langsame Depolymerisation wird Formaldehyd frei, das sich mit dem Gewebseiweiß verbindet. In der weiteren Folge treten Gefäßerweiterung, Thrombosierung und Gefäßzerreißung ein. Ziel dieser Behandlung ist eine langsame, meist schmerzlose Devitalisation der Pulpa. Der Vorteil des Paraformaldehyds besteht in der weitgehenden Vermeidung einer Schädigung des marginalen und apikalen Parodontiums. Der Nachteil liegt in der Notwendigkeit einer langen Liegedauer und wiederholter Applikation. Nur in solchen Fällen, in denen die Arseneinlage nicht ausreichend wirkt und eine Wiederholung für das apikale Parodontium eine Gefahr darstellt, ist die Applikation von Paraformaldehydpasten indiziert (42). Zwar gibt es in der Literatur noch viele beschriebene Methoden der Pulp devitalisierung, die aber heute aus vielerlei Gründen nicht mehr praktiziert werden. Man denke an das empfohlene Übergießen der Pulpa mit heißem Öl, an quellende Holzstifte, deren Sinn

in der traumatischen Vernichtung der Pulpa besteht, oder das Abkneifen der Zahnkrone, um die darauf folgende Schockwirkung zu benutzen, die Pulpa zu extirpieren. Durch neue Erkenntnisse und Entwicklungen auf den verschiedensten naturwissenschaftlichen Gebieten entstanden neue Ergebnisse für eine optimale Pulpabehandlung, die in jüngerer Zeit zur Vitalexstirpation führte.

ad 1.2

Aufgabe der Vitalbehandlung ist es, die irreversibel erkrankte Pulpa unter Anästhesie ganz oder teilweise zu entfernen und den verbliebenen Hohlraum mit einem Wurzelfüllmaterial auszufüllen. Dabei können die bei der Mortalbehandlung notwendigen Maßnahmen in Form von nekrotisierenden oder verledernden Einlagen weggelassen werden. Ziel der Vitalbehandlung ist es, zurückbleibendes Pulpengewebe am Apex vital zu erhalten und in narbige Ausheilung überzuführen. Eine unablässige Notwendigkeit für den Erfolg der Vitalbehandlung ist seine Durchführung unter aseptischen Kautelen. Eines der gebräuchlichsten Verfahren der Vitalbehandlung stellt die Stufenmeßtechnik (St~~MT~~) nach A.MAYER und W.KETTERL dar (22, 23).

Die nachfolgende Tabelle soll eine Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile von Mortal- und Vitalbehandlung zeigen:

Vorteile
=====

a) <u>Mortalbehandlung</u>	b) <u>Vitalbehandlung</u>
1. Geringer Zeitaufwand in der ersten Sitzung	1. Keine chemische Schädigung des Periapex
2. Keine Lokal- oder Leitungsanästhesie erforderlich	2. Wundverband durch zahn-eigene Dentinspäne an der Abrißstelle der Pulpa
	3. Behandlung in einer Sitzung beendet
	4. Befriedigendere patho-histologische Ergebnisse gegenüber der Mortalbehandlung

Nachteile
=====

a) <u>Mortalbehandlung</u>	b) <u>Vitalbehandlung</u>
1. Mögliche Schädigung über den Applikationsort hinaus	1. Nicht anwendbar bei Unverträglichkeit der Lokalanästhetika
2. Depotwirkung	2. Nicht anwendbar bei ungenügender Wirksamkeit der Lokal-anästhetika
3. Schwierige Dosierung	
4. Schwächung der Abwehrkraft der Nachbar-gewebe	
5. Karzinogene Wirksamkeit	

Tabl.1: Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile einer Mortal- und Vitalbehandlung

Aufgabe dieser Arbeit war es, die Möglichkeit der Pulpendevitalisation mittels Cytostatica im Tierexperiment zu erproben. Als Parameter der Wirkung dient die Wachstumshemmung des permanent wachsenden Rattenschneidezahnes. Dieser scheint zur Untersuchung derartiger oder ähnlicher Fragestellungen besonders geeignet. HEGERL (8) wies nach, daß Ultraschalleinwirkung das Wachstum des permanent wachsenden Rattenschneidezahnes dosisabhängig sowohl im Sinne einer Wachstumssteigerung als auch im Sinne einer Wachstumshemmung beeinflußt. FESSELER und ZILZ (3) zeigten in anderem Zusammenhang, daß die Behandlung von Rattennagezähnen mit dem Ultraschallgerät Cavitron keinen Einfluß auf das Wachstum der behandelten Zähne ausübte. KÖTTGEN (19) untersuchte verschiedene Wurzelfüllmaterialien an diesen Zähnen hinsichtlich des histologischen Ergebnisses am Periapex. Dabei stellte er fest, daß es bei Verwendung der Riebler-Paste zu einer statistisch signifikanten Hemmung des Längenwachstums der Rattenschneidezähne kam, deren Ursache in einer Schädigung des Keimzentrums der behandelten Zähne liegt.

2. Gruppen der zytostatischen Substanzen und ihre Wirkungsweise

Unter Cytostatika werden chemische Substanzen verstanden, die in verschiedener Art in den Stoffwechsel von Zellen im Sinne einer Störung oder Hemmung ihrer Lebensäußerungen, ihrer Teilungsfähigkeit eingreifen, mit dem Ziel eines vorzeitigen Zelltodes. Um die Cytostatika zu ordnen, werden sie nach ihrem Wirkungsmechanismus, ihrem Vorkommen, ihrer Chemie in verschiedene Gruppen unterteilt:

- a) Alkylierende Verbindungen
- b) Antimetaboliten
- c) Antibiotika
- d) Pflanzenalkaloide

In der nachfolgenden Tabelle sind die wichtigsten Vertreter dieser vier Cytostatikagruppen aufgeführt.

<u>Gruppe</u>	<u>Handelsname</u>	<u>Chem.Kurzbezeichn.</u>
<u>Alkylantien</u>		
N-Lost-Derivate	Sinalost	Trichlormethin
	Endoxan	Cyclophosphamid
	Leukeran	Chlorambucil
	Alkeran	Melphalan
Aethylenimin- verbindungen	T E M "Lederle"	Tretamin
	Thiotepa "Lederle"	Thiotepa
	Azetepa	Azetepa
	Trenimon	Triaziquon
Sulfonsäureester	Myleran	Busulfan
<u>Antimetaboliten</u>		
Purin- antagonisten	Puri-Nethol	6-Mercaptopurin
	Imurel	Azathioprin
Pyrimidin- antagonisten	Fluoro-uracil "Roche"	5-Fluoruracil
Polsäure- antagonisten	Methotrexat "Lederle"	Amethopterin
<u>Antibiotica</u>		
	Sanamycin	Actinomycin C
	Cosmegen	Actinomycin D
	Mitomycin C	Mitomycin C
	Ondena	Daunomycin (=Rubidomycin)
<u>Pflanzenalkaloide</u>		
	Colcemide	Demecolcin
	Velbe	Vinblastin
	Vincristin "Lilly"	Vincristin
	Proresid	Podophylline

Tabl.2: Cytostaticagruppen und ihre wichtigsten Vertreter

Alkylantien

Chemisch kommt es in dieser Gruppe zur Alkylierung von lebenswichtigen Bestandteilen. Unter Alkylierung versteht man die Anlagerung 1-wertiger, in freiem Zustand nicht bekannter aliphatischer Reste, z.B. $-CH_3$. Die Anlagerung von aliphatischen Resten an funktionsfähige Molekülgruppen führt in der Zelle zur Inaktivierung funktionell wichtiger Verbindungen. Daraus resultiert eine Hemmung des Energiestoffwechsels der Zellen in Form einer verminderten DNS-Synthese mit einer herabgesetzten Lebensfähigkeit der Zellen und einer Hemmung der Zellvermehrung.

Unter den N-Lost-Derivaten ist das Endoxan am bekanntesten. Es zeichnet sich dadurch aus, daß es in vitro in inaktiver Form vorliegt und erst durch einen vorwiegend in der Leber stattfindenden Vorgang aktiviert wird (43).

Zu den Äthyleniminen gehören besonders schnell wirksame Präparate, wobei das Trenimon wegen seiner in absoluten Substanzmengen ausgedrückten Wirksamkeit das vielversprechendste ist (24, 25).

Antimetaboliten

Diese Gruppe umfaßt vor allem Antagonisten des Nukleinsäurestoffwechsels. Die Antimetaboliten zeigen eine

Strukturverwandtschaft zu den Nukleinsäurebausteinen Purin und Pyrimidin (9). Sie sind diesen natürlichen Bausteinen der Nukleinsäuren oder Co-Faktoren sehr ähnlich, werden in den Zellstoffwechsel eingeschleust, ohne aber die Wirkung der physiologischen Metaboliten zu entfalten. Zu den bekanntesten Hemmern der Synthesecofaktoren gehört der Folsäureantagonist Methotrexat.

Antibiotica

Die cytostatische Wirkung der Antibiotica wurde an den aus Streptomycesarten gewonnenen Actinomycinen entdeckt. Das Actinomycin C und das Actinomycin D wurden als Cytostaticum eingeführt (40). Sie zerstören die DNS und somit die zentralen Steuerungsfunktionen für die Zelle, so daß die Synthese von Ribonukleinsäuren und Proteinen gehemmt wird.

Die Mitomycine greifen ebenfalls in den Nukleinsäureabbau ein, indem sie vorwiegend den Abbau von Desoxyribonukleinsäure fördern.

Pflanzenalkaloide

Die Pflanzenalkaloide mit cytostatischem Effekt gehen auf das Gift der Herbstzeitlosen Colchicin (lat. Colchicum autumnale) zurück (37). Das Colchicin ist das klassische Beispiel für ein Mitosegift. Die Wirkung beruht auf einer Blockade der Spindelbildung in der Metaphase.

Es kommt zum Bild der sogenannten arretierten Mitose. Auch die aus dem Harz der Berberitzenarten stammenden Podophyllinderivate hemmen die Zellteilung als Spindelgifte und führen zum Absterben dieser in der Mitose sich befindenden Zelle (21, 36). Wichtig ist dabei, daß die Zellen, die sich in der Phase des Wachstumszyklus zwischen zwei Mitosen - der sogenannten Interphase - befinden, von Mitosegiften nicht erreicht werden. Hierin besteht der Unterschied zu allen anderen Cytostatica, die ihre Wirkung in der Interphase erreichen. Weitere cytostatische Alkaloide gibt es bei der Immergrünart (lat. *Vinca rosea*). Sie unterscheiden sich chemisch von Podophyllin und Colchicin. Außer der Arretierung der Metaphase scheinen sie in ihrer Tumorblokade noch andere davon unabhängige Hemmwirkungen zu haben (4, 37).

Aus dem bisher Gesagten ergibt sich, daß die Cytostatica alle teilungsfähigen oder funktionell besonders aktiven Zellen beeinflussen und damit auch Elemente des Knochenmarks, die weiblichen und männlichen Keimzellen, Epithelien der Mund- und Dünndarmschleimhaut, Nagel- und Haarböden. Unter diesem Aspekt sind die sogenannten Nebenwirkungen der cytostatischen Therapie zu bewerten. Wegen der mangelhaften quantitativen, biochemischen Unterschiede zwischen Tumorzelle und normaler Körperzelle von den pharmakologisch

erwünschten Wirkungen lassen sich diese im Prinzip nicht trennen. Die betreffenden Symptome dieser Nebenwirkungen sind z.B.: Leukopenien, Anämien, Thrombopenien, Alopecien, Schleimhautdefekte in der Mund-Magen-Darmschleimhaut.

3. Eigene Untersuchungen

3.1 Material und Methode

3.1.1 Auswahl der Tiere

Für die Versuche standen Albinoratten vom Typ Osborn-Mendel im Alter von neun bis zwölf Monaten zur Verfügung. Sie stammen aus der XVIII. Generation einer Koloniezucht. Das Gewicht der Tiere lag zwischen 300 und 500 Gramm. Es wurden nur gesunde Männchen verwendet.

3.1.2 Tierhaltung

Die Tiere wurden einzeln in Stahlblechkäfigen gehalten. Sie erhielten Leitungswasser ad libitum. Als Futter diente Altromin R.

3.1.3 Gruppeneinteilung

Es standen 50 Ratten zur Verfügung, die in fünf Gruppen à 10 Tiere eingeteilt wurden. Für die Versuche wurden vier verschiedene Medikamente benutzt, wobei jedes Präparat an einer Gruppe (10 Tiere) erprobt wurde. Die fünfte Tiergruppe diente der Kontrolle.

3.1.4 Medikamente

Es wurden folgende Medikamente verwendet:

1. Alkylierende Substanzen

- a) Endoxan (Asta-Werke)
- b) Alkeran (Deutsche Welcome-GmbH)
- c) Leukeran (Deutsche Welcome-GmbH)

2. Mitosehemmstoffe

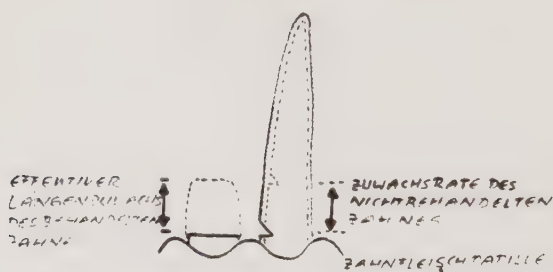
- a) Velbe (Eli Lilly GmbH)

Die von den Herstellern überlassenen Präparate lagen in pulverisierter Form vor. Um sie in den relativ engen Wurzelkanal einbringen zu können, wurde eine Salbe hergestellt. Als Salbengrundlage diente Unguentum molle. Das Mischungsverhältnis wurde dabei so gewählt, daß in einer konstanten Salbenmenge, die dann später in den Wurzelkanal appliziert wurde, in ihrer Wirkung äquitoxische Substanzmengen enthalten waren. So entsprach für die alkylierenden Substanzen Alkeran, Endoxan, Leukeran ein Mischungsverhältnis Salbengrundlage zu Medikament von 1:1, bei dem Präparat Velbe war das Mischungsverhältnis 50:1.

3.1.5 Versuchsanordnung

Die Tiere erhielten Narkose durch intraperitoneale Injektion von Evipan-Natrium. Das

Operationsgebiet wurde mit Wasserstoff-superoxid (3 %) gereinigt und der rechte untere Schneidezahn in Höhe der Papille mit der Trennscheibe gekürzt. Am Nachbarzahn wurde in gleicher Höhe eine Rille als Markierung am Zahn angebracht. (s. Abb. 1)



Wo eine sofortige Eröffnung der Pulpa am gekürzten Zahn nicht erfolgte, wurde die notwendige Trepanation mit einem Rosenbohrer der Größe 1 vorgenommen. Anschließend wurde die aufgetretene Blutung an der eröffneten Pulpa mit Wasserstoffsuperoxid (3 %) und Wattepellets gestillt, der Wurzelkanal mit Kerr-Handbohrer der Größe 1 ca. 5-6 mm aufbereitet. Es erfolgte die direkte Applikation des Medikaments mittels eines Heide-mannspatels in den aufbereiteten Wurzelkanal.

Pro Wurzelkanal wurden 10 mg Salbe intrapulpär appliziert. Diese Menge entsprach einer therapeutischen Einzeldosis bezogen auf ca. 400 g Körpergewicht beim Menschen.

<u>Präparat</u>	<u>Einzeldosis</u>	<u>Anwendung</u>	<u>Gesamtdosis</u>
Alkeran	2-4 mg	per os tägl.	30-70 mg
Endoxan	200 mg	i.v., per os tägl.	6-12 g
	20-35 mg/kg	Infusion alle 10-20 Tage	
Leukeran	6-15 mg 2-4 mg	per os tägl. per os tägl.	400-600 mg Dauertherapie
Velbe	5-15 mg	i.v. 1-2 mal/ Woche	100 mg

Tabl. 3: Klinische Dosierung der verwandten Cytostatica

Anschließend wurde der Zahn provisorisch mit Cavit verschlossen. Über die Dauer von zwölf Tagen wurden alle zwei Tage Messungen vorgenommen, wobei jedes Mal die effektive Zahnlänge, d.h. von Papille bis Schnittfläche respektive am Nachbarzahn von Papille bis Markierung, gemessen wurde (s.Abb. 1).

Die Regenerationskraft des Rattengewebes ist etwa 10 bis 12 Mal so stark wie die des menschlichen Gewebes (16). Somit entspricht der Versuchszeitraum von zwölf Tagen bei der Ratte etwa einem halben Jahr beim Menschen.

3.1.6 Gewinnung und Aufbereitung der Präparate

Nach Abschluß der Messungen wurden die Ratten geopfert. Die Unterkiefer wurden herauspräpariert und in 10 %igem Neutralformalin konserviert. Nach der Entkalkung wurden Längsschnitte eines jeden einzelnen Zahnes einschließlich ihres Keimzentrums angefertigt und mit Haematoxilin-Eosin gefärbt.

4. Ergebnisse

4.1 Meßwerte

Die in den Tabellen 4 bis 8 aufgeführten Meßwerte entsprechen dem absoluten Längenwachstum der Rattenschneidezähne (s. Abb. 1). Pro Tier und pro Meßzeitpunkt (MZP) sind zwei Zahlen angegeben. Der rechte Wert entspricht dem linken unteren, nur markierten, nicht behandelten Schneidezahn, während die linke Zahl das Längenwachstum des rechten unteren, behandelten Schneidezahnes angibt. Die Differenz zweier Meßwerte in derselben Spalte gibt den Längenzuwachs des betreffenden Zahnes innerhalb zweier Tage an, da alle zwei Tage eine Messung vorgenommen wurde.

KONTROLLE

	K ₁	K ₂	K ₃	K ₄	K ₅	K ₆	K ₇	K ₈	K ₉	K ₁₀
1.MZP	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
2.MZP	4 2	3 2	4 3	4 2	4 2,5	4,5 2,5	4 2,5	5 3	3,5 2	5 2
3.MZP	6 4	5 3	5 3	5 3,5	5 5	5 4,5	5,5 4,5	5,5 4,5	5,5 4	5,5 4
4.MZP	8 6	7 5	6 3	6 4	7 4	5 6	7 5	6 6	6 6	6,5 6
5.MZP	9 7,5	9,5 7	8 4,5	8,5 6	8,5 6,5	7,5 8	9 6	8,5 8	8 7	9 8
6.MZP	10 9	10,5 9	9 5,5	10 9	10 8	9 10	10 7,5	10 9	9,5 9	11 9,5
7.MZP	11 10	11,5 10	9,5 6	11 10	11 9	10,5 11	10,5 8,5	11,5 9,5	11 10	12,5 10

Tabl.4: Kontrollgruppe

Zeichenerklärung:

MZP: Meßzeitpunkt

K₁: 1. Tier der Kontrollgruppe

K₁₀: 10. Tier der Kontrollgruppe

a b : a: rechter unterer mittlerer

Schneidezahn

b: linker unterer mittlerer

Schneidezahn

ALKERAN

	A ₁		A ₂		A ₃		A ₄		A ₅		A ₆		A ₇		A ₈		A ₉		A ₁₀	
1.MZP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2.MZP	1	2	0,5	1,5	1	2	2,5	3	1,5	3	0,5	2	1	2	1,5	2	1	2	1,5	2
3.MZP	1,5	3,5	0,5	3	1,5	2,5	3	3,5	2	3,5	1,5	3,5	2	3,5	2	3	1,5	3	2	3
4.MZP	2	4,5	1	4	2,5	3,5	4,5	4,5	3,5	3,5	2	4,5	3	5	4	4	3,5	4	3	4
5.MZP	4	5	2	4,5	3,5	4	7	7	6	6	2	5	5	6	5	5	5	5	4,5	4,5
6.MZP	5	6,5	3	6	5	5	7,5	7,5	7	7	3	6,5	7,5	6	6,5	6	6	6	5	5,5
7.MZP	8	8	5	7,5	7,5	6	8,5	8,5	8	8	4,5	7,5	9	6	8	7	7,5	7,5	7	6

Tabl.5: Alkeran-Gruppe

Zeichenerklärung:

MZP: Meßzeitpunkt

A₁: 1. Tier der Alkeran-Gruppe

A₁₀: 10. Tier der Alkeran-Gruppe

a' b: a: rechter unterer mittlerer

b: linker unterer mittlerer

Schneidezahn

	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E ₅	E ₆	E ₇	E ₈	E ₉	E ₁₀
1.MZP	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
2.MZP	1 2	1 2	3 2	3 3	1,5 1,5	1 2	1 2	0,5 2	1 2	1,5 1,5
3.MZP	2 2	2 3,5	4 3,5	4 4	2 2	1 2	1,5 3	1,5 3	1,5 3	1,5 3
4.MZP	3 3	3 5	5 4	6 5	3,5 3,5	2 3,5	3 4	3 4	3 4,5	3 3,5
5.MZP	4 4	6 6	6,5 4,5	8 6	5 5	3 4	3,5 5	4 5	4,5 5	3,5 4
6.MZP	5 5	7 6	7 5,5	8 7	7 5,5	5 5,5	5 6	5 7	6 7	6 5
7.MZP	7,5 6,5	8,5 6,5	8 6	8,5 8,5	8 6	6 6	7 7	8,5 7,5	8 8	7,5 6,5

Tabl.6: Endoxan-Gruppe

Zeichenerklärung:

MZP: Meßzeitpunkt

E₁: 1. Tier der Endoxan-Gruppe

E₁₀: 10. Tier der Endoxan-Gruppe

a/b: a: rechter unterer mittlerer

Schneidezahn

b: linker unterer mittlerer

Schneidezahn

LEUKERAN

	L ₁		L ₂		L ₃		L ₄		L ₅		L ₆		L ₇		L ₈		L ₉		L ₁₀	
1.MZP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2.MZP	0,5	1,5	1	2	1	2	1	2	1,5	2	1	2,5	0,5	2	1	1	1	2	1	2,5
3.MZP	1	2	1,5	2	1	3	1	3	1,5	3	2	4,5	1,5	3	2	3	2	3	1,5	3
4.MZP	3	3	2	3,5	2	3,5	2	4	2	4	3	5	3	4	3	3,5	2	3,5	2	4
5.MZP	6	4	4	4	4	4	4	4	3	4,5	4	5,5	5,5	4	3,5	3,5	2	4	3	6
6.MZP	9	7	8	6	7	7	7	6	3	4,5	7	9	9	6	5	3	3	5,5	5	7
7.MZP	11	10	9	8	8,5	9	8	8	5	5,5	8,5	10	10	8	6	5,5	exitus	8	8,5	

Tabl.7: Leukeran-Gruppe

Zeichenerklärung:

MZP: Meßzeitpunkt

L₁: 1. Tier der Leukeran-Gruppe

L₁₀: 10. Tier der Leukeran-Gruppe

a|b : a: rechter unterer mittlerer

Schneidezahn

b: linker unterer mittlerer

Schneidezahn

VELBE

	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆	V ₇	V ₈	V ₉	V ₁₀
1.MZP	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
2.MZP	1 2	1 1	0,5 1	0,5 1	0,5 2	1,5 1,5	0,5 1,5	0,5 2	1,5 2	1 2
3.MZP	1 3	1,5 1,5	0,5 2	0,5 2	0,5 2,5	2 2	1 2	0,5 2,5	2 2,5	2 3
4.MZP	1 4	1,5 4	1,5 3	1,5 3,5	0,5 3,5	3 3	1,5 3	1,5 3,5	3 4	3 4
5.MZP	1,5 4,5	1,5 7	2,5 5	3,5 5,5	1 4	4 4	3 4	1 4	4,5 5,5	5 5
6.MZP	3 5	4 9	3 7	5 6	1,5 5,5	6,5 5,5	5 5	1 5	5 6	5,5 6
7.MZP	5 5	7 10	4 8	7 7	3 6	8 6	6,5 6,5	1 6,5	8 7	8 6

Tabl.8: Velbe-Gruppe

Zeichenerklärung:

MZP: Meßzeitpunkt

V₁: 1. Tier der Velbe-Gruppe

V₁₀: 10. Tier der Velbe-Gruppe

a: rechter unterer mittlerer

b: linker unterer mittlerer

Schneidezahn

VARIANZANALYSENTABELLE

Faktoren und Wechselwirkungen	SAQ	FG	MAQ	F-Wert	Beurteilung •auffällig(p=0,05) •signif.(p=0,01)
1 SUBSTANZ	300,25	4	75,06	14,3	••
2 TIER	236,65	45	5,26	6,7	••
3 ZEITPUNKT	34,44	5	6,89	8,8	••
4 SUBSTANZ- ZEITPUNKT	47,95	20	2,40	3,1	••
5 REST	174,70	225	0,78		

Tabl.9: Varianzanalysentabelle

MESSEZEITPUNKTE

SUBSTANZ	2.	3.	4.	5.	6.	7.
KONTROLLE (1)	-1,75	-1,40	-1,35	-1,50	-1,25	-1,50
ALKERAN (2)	0,95	1,45	1,25	0,80	0,60	0,00
ENDOXAN (3)	0,65	0,80	0,35	0,05	0,20	-1,00
LEUKERAN (4)	1,00	1,45	1,40	0,45	-0,30	-0,25
VELBE (5)	0,70	1,20	1,80	2,10	2,05	1,25

Tabl.10: Ordnung der Mittelwerte für alle Substanzen
getrennt nach Zeitpunkten

2. Meßzeitpunkt

	4	2	5	3
2	0,05			
5	0,30	0,25		
3	0,35	0,30	0,05	
1	2,75	2,70	2,45	2,40

3. Meßzeitpunkt

	4	2	5	3
2	0,00			
5	0,25	0,25		
3	0,65	0,65	0,40	
1	2,85	2,85	2,60	2,20

4. Meßzeitpunkt

	5	4	2	3
4	0,40			
2	0,65	0,15		
3	1,45	1,05	0,90	
1	3,15	2,75	2,60	1,70

5. Meßzeitpunkt

	5	2	4	3
2	1,30			
4	1,65	0,35		
3	2,15	0,75	0,40	
1	4,00	2,30	1,95	1,55

6. Meßzeitpunkt

	5	2	3	4
2	1,45			
3	2,25	0,80		
4	2,35	0,90	0,10	
1	3,30	1,85	1,05	0,95

7. Meßzeitpunkt

	5	2	4	3
2	1,25			
4	1,50	0,25		
3	2,25	1,00	0,75	
1	2,75	1,50	1,25	0,50

Tabl. 11: Bildung aller Differenzen der in Tabl. 10 aufgeführten Mittelwerte und Anordnung dieser Differenzen für jeden Meßzeitpunkt in einer Vergleichsmatrix

Die Zahlen in den stärker umrandeten Feldern geben die statistisch gesicherten Werte an

4.2 Statistische Auswertung

4.2.1 Methoden der statistischen Auswertung

Durch die statistische Auswertung sollten die aus den Meßungen über das Wachstum der Rattenschneidezähne errechneten Mittelwerte im Zusammenhang mit den gefundenen Streuungen untersucht und mit statistischen Hypothesen geprüft werden, um so zu Sachaussagen zu gelangen. Die Meßergebnisse wurden zunächst einer mehrfachen Varianzanalyse unterzogen. Es handelte sich um ein sogenanntes partiell-hierarchisches Modell der Varianzanalyse. Nach der von DUDECK angegebenen Regel wurden die korrekten F-Tests ermittelt. Durch die Varianzanalyse werden aus der Gesamtstreuung der Meßergebnisse die Streuung einzelner Einflußgrößen (Faktoren) sowie deren gegenseitige Beeinflussung (Wechselwirkung) eliminiert und unabhängig voneinander beurteilt.

Diese Faktoren und Wechselwirkungen werden in der ersten Spalte der Varianzanalysentabelle aufgeführt. Die entsprechenden Anteile der Gesamtstreuung enthält die zweite Spalte

(Summe der Abweichungsquadrate SAQ). Das eigentliche Streuungsmaß wird durch Division der SAQ durch die sogenannten Freiheitsgrade (FG, 3. Spalte) errechnet und führt zu den mittleren Abweichungsquadraten (MAQ, 4. Spalte). Ob dieser Streuungsanteil wesentlich größer ist als nach der Versuchsstreuung zu erwarten, wird im F-Test (5. und 6. Spalte) geprüft. Nach Festsetzung einer geeigneten Irrtumswahrscheinlichkeit erfolgt die Beurteilung der errechneten F-Werte durch Vergleich mit den tabulierten Werten der F-Verteilung. Man spricht von einem statistisch signifikanten Ergebnis, wenn der berechnete Wert größer ist als der Tabellen-F-Wert für $P = 0,01$. Die sogenannte Nullhypothese, d.h. keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Stufen eines Faktors oder einer Wechselwirkung, kann dann nicht aufrecht erhalten werden. Es liegt jedoch ein statistisch auffälliges Ergebnis vor, wenn der kleinere Tabellenwert für $p = 0,05$ überschritten wird.

Diese Aussage gilt pauschal für alle diese Mittelwerte, wenn der F-Test ergeben hat, daß zwischen bestimmten Mittelwerten (den Stufen eines Faktors oder einer Wechselwirkung)

signifikante Unterschiede bestehen. Ein Unterschied zwischen zwei bestimmten Mittelwerten kann jedoch nicht ohne weiteres gefolgert werden. Die Beurteilung bestimmter Mittelwertdifferenzen oder komplizierter Mittelwertkontraste kann mit Hilfe von Konfidenzintervallen für multiple Vergleiche geschehen.

Die von TUKEY angegebenen Konfidenzintervalle haben die Form:

$$L - \sqrt{\frac{MAQ_N}{r \cdot q \cdot p / n / f}} \leq L \leq L + \sqrt{\frac{MAQ_N}{r \cdot q \cdot p / n / f}}$$

L	der zu beurteilende Mittelwertkontrast der Stichprobe
L	der entsprechende Kontrast der Grundgesamtheit
$\frac{MAQ_N}{r}$	Varianz des Kontrastes
MAQ_N	ist das aus der Varianzanalyse entnommene MAQ für den Nenner im T-Test
r	Anzahl der jedem Mittelwert zugrunde liegende Einzelmessungen
q	obere Signifikanzschranke des studentisierten Extrembereiches
p	Sicherheitswahrscheinlichkeit
n	Anzahl der Mittelwerte

f Anzahl der Freiheitsgrade von
 MAQ_N

Eine Mittelwertdifferenz $\uparrow$ ist dann signi-
 fikant von 0 verschieden, wenn sie größer ist
 als der Ausdruck $\sqrt{\frac{114 k_N}{\dots}}$.

4.2.2 Durchführung und Auswertung der statistischen Tests

In die statistische Auswertung wurden folgende Faktoren und Wechselwirkungen einbezogen:

1. Substanzen
2. Tiere
3. Meßzeitpunkte
4. Wechselwirkung von Substanzen und Meßzeitpunkten

Aus Tabelle 9 ist zu ersehen, daß neben allen einzelnen Faktoren auch die Wechselwirkungen zwischen Substanzen und Meßzeitpunkten statistisch gesichert sind. Zur Untersuchung der einzelnen Kombinationen "Substanzen-Meßzeitpunkte", für die die Mittelwerte in Tabelle 10 angegeben sind, wurden TUKEY-Tests durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 11 dargestellt sind.

Aus Tabelle 10 ist zu entnehmen, daß die Kontrollgruppe, wie zu erwarten, durch die Behandlung ohne Medikament keine Hemmung des Längenwachstums zeigt (negatives Vorzeichen). Bei den verwandten Präparaten

hemmt Endoxan das Längenwachstum am wenigsten. Auch Leukeran und Alkeran lassen in ihrer Wirkung besonders in der letzten Hälfte der Versuchsdauer nach. Lediglich Velbe hat noch am 10. bzw. 12. Versuchstag (5. bzw. 6. Meßzeitpunkt) seine größte Wirkung im Sinne einer Wachstums hemmung.

In Tabelle 11 wurden alle Differenzen der in Tabelle 10 aufgeführten Mittelwerte gebildet und für jeden Meßzeitpunkt in einer Vergleichsmatrix angeordnet. Die Tabelle 11 zeigt, daß in der ersten Hälfte der Versuchsdauer alle vier verwandten Präparate eine statistisch signifikante Hemmung auf das Längenwachstum der Rattenschneidezähne im Vergleich zur Kontrollgruppe ausüben (2., 3., 4. Meßzeitpunkt). Die vier Präparate untereinander zeigen hinsichtlich ihrer Wirkung auf das Wachstum keine statistisch gesicherten Unterschiede. Ab dem 10. Versuchstag (5. Meßzeitpunkt) weist das Präparat Endoxan weder einen signifikanten noch statistisch auffälligen Einfluß auf das Wachstum der Schneidezähne auf. Während Leukeran bis zum 5. Meßzeitpunkt und Alkeran bis zum 6. Meßzeitpunkt in seiner Wirkung

auf das Längenwachstum der Rattenschneidezähne statistisch gesichert ist, kann bei Velbe als einzigem Medikament bis zum 7. Meßzeitpunkt eine statistisch gesicherte Wirkung nachgewiesen werden.

Vergleicht man die Präparate untereinander hinsichtlich ihrer Wirkung auf das Wachstum der Rattenschneidezähne, so kann erst in der zweiten Versuchshälfte ein unterschiedlicher Einfluß festgestellt werden. Dabei zeigt das Medikament Velbe als einziges einen statistisch gesicherten Wachstumsunterschied gegenüber den Präparaten Leukeran (6. Meßzeitpunkt) und Endoxan (7. Meßzeitpunkt).

4.3 Histologischer Befund

Bei der Durchsicht der Präparate wiesen die Keimzentren der Rattenschneidezähne der Alkeran-Endoxan-Leukeran-Velbe-Gruppen gegenüber der Kontroll-Gruppe keine wesentlichen Veränderungen auf.

Bei den gesunden, nicht behandelten Vergleichszähnen endete die Pulpa schneidekantenwärts in

der Regel in der Nähe des limbus alveolaris. Bei allen behandelten Zähnen zeigte sich ein Übergang der vitalen Pulpa in Nekrose etwa 2 bis 4 mm apicalwärts vom Knochenrand des Alveolarkammes. Ein Unterschied dieser Übergangsstellen (lagebezogen) konnte bei den behandelten Zähnen nicht festgestellt werden. Die Übergangsstelle kann folgendermaßen charakterisiert werden:

Apical treten stark erweiterte Gefäße in den Vordergrund (Hyperämie). Es schließt sich eine Zone vermehrter Vakuolenbildung an; in einigen Präparaten sind in diesem Bereich auch Verkalkungen zu erkennen (vakuolige, kalkige Degeneration). Coronalwärts treten vermehrt ausgedehnte Blutungsherde auf (Stase). Das oberste Pulpengewebe ist nekrotisch verändert. Der Pulpenraum erstreckt sich bei den behandelten Zähnen weiter kronenwärts.

Abb. 2 zeigt einen behandelten Rattenschneidezahn. Die oben erwähnten verschiedenen Zonen sind dabei deutlich zu erkennen.

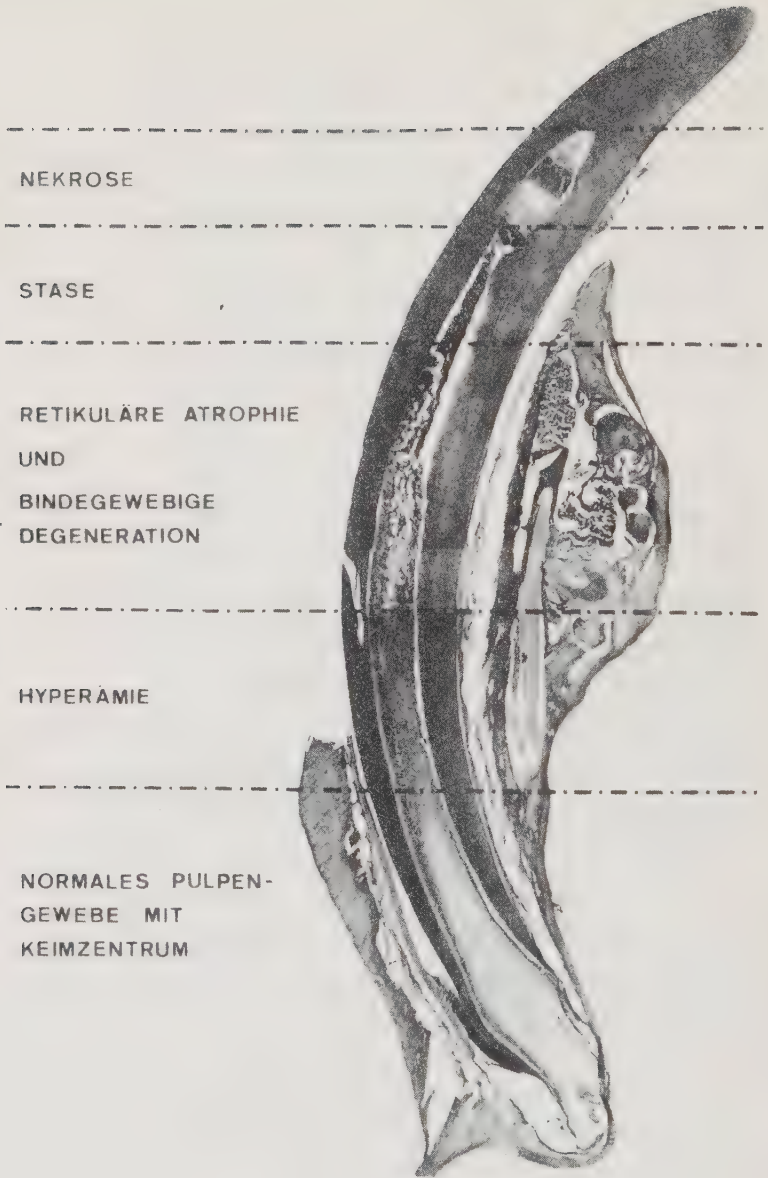


Abb. 2: Histologisches Präparat eines behandelten Rattenschneidezahnes

5. Diskussion

Die Ausschaltung der Pulpensensibilität war schon seit jeher ein großes Problem in der Zahnheilkunde. Die mannigfaltigsten physikalisch-mechanischen Methoden wurden dabei entwickelt. Von heißem Öl, das auf die betroffene Pulpa gegossen wurde, über quellende Holzstifte, die eine traumatische Ver-nichtung erreichen sollten, bis hin zu glühenden Eisendrähten wurden über Jahrhunderte hinweg als die jeweils probaten Methoden propagiert.

Auch mit der Einführung des Scherbenkobalts durch WOOD im Jahre 1833 und der Verwendung des Arsen-trioxid von SPOONER im Jahre 1834 empfohlen, glaubte man, die Methode der Wahl gefunden zu haben. 1922 lehnte W.C.DAVIS als einer der ersten die Verwen-dung des Arsen zur Devitalisierung der erkrankten Pulpa ab.

Arsen fällt kein Eiweiß und bildet deshalb keinen Atzschorf. Dementsprechend kann auch kein Koagulum sein weiteres Vordringen über den Applikationsort hinaus verhindern. Wegen seiner guten Löslichkeit ist eine Diffusion und damit der Tiefentransport gewährleistet. Durch sein rasches Vordringen kommen

apicales und laterales Parodontium in Gefahr. Es kommt zu dem unangenehmen Erscheinungsbild der Arsennekrose des Zahnfleisches und des Alveolar-knochens. Nach Exstirpation der Pulpa verbleibt ein nicht unerheblicher Anteil des applizierten Arsens in Schmelz, Dentin, Zement und Pulpenrest zurück (7). HERRMANN, M. und KLUCZKA, J. (12) sprechen von einer Depotwirkung von drei bis acht Jahren nach Verwendung des Arsens.

Ein ursächlicher Zusammenhang mit einem später auftretenden Kieferkarzinom kann nicht ausgeschlossen werden (31, 32).

Alle diese Nachteile machen es erforderlich, nach arsenfreien Präparaten zur Pulpendevitalisierung zu suchen.

Anstoß zur vorliegenden Arbeit war eine Untersuchung von KÖTTGEN (19), der u.a. feststellte, daß bei der Verwendung von Riebler-Paste als Wurzelfüllmaterial das Längenwachstum der dabei verwendeten Rattenschneidezähne zurückblieb. KÖTTGEN (19) folgerte daraus, daß das Keimzentrum dieser Zähne, das für das permanente Nachwachsen der Rattenschneidezähne verantwortlich ist, durch das Wurzelfüllmaterial Riebler-Paste geschädigt wurde. Bei den eigenen Untersuchungen wurden Cytostatica verwendet, chemische Substanzen also, deren wachstumshemmende Eigenschaften bekannt sind.

Bei den Ergebnissen ist ein einheitlicher Wirkungsverlauf während der ersten Versuchshälfte zu verzeichnen (2. bis 4. Meßzeitpunkt). In diesem Zeitabschnitt besteht ein statistisch signifikanter Wachstumsunterschied zwischen den Tiergruppen, die mit Cytostatica behandelt wurden und der Kontrollgruppe. Ab dem 10. Versuchstag (5. Meßzeitpunkt) tritt eine völlige Änderung ein. Die Hemmung des Längenwachstums der Schneidezähne, die mit Endoxan behandelt wurden, ist gegenüber der Kontrollgruppe weder signifikant noch statistisch auffällig. Die Erklärung könnte in dem Wirkungsmechanismus von Endoxan liegen. Endoxan liegt zunächst in vitro in inaktiver Form vor und wird erst durch chemische Umwandlung in vivo, die in der Leber stattfindet, in eine aktive, cytostatisch wirksame Form übergeführt (43). Das bedeutet, daß bei lokaler Applikation von Endoxan ein cytostatischer Effekt fraglich ist. Die Versuchsergebnisse lassen vermuten, daß die Konzentration von Endoxan am Applikationsort nach erfolgter Aktivierung in der Leber nicht ausreichend ist, um einen anhaltenden wachstumshemmenden Einfluß auszuüben.

Die Präparate Leukeran und Alkeran zeigen ein etwas günstigeres Ergebnis im Sinne einer Wachstumshemmung. Ihr negativer Einfluß auf das Längenwachstum der

Rattenschneidezähne ist gegenüber der Kontrollgruppe statistisch gesichert bis zum 10. bzw. 12. Versuchstag erkennbar (5. bzw. 6. Meßzeitpunkt).

Als wirkungsvollster Wachstumshemmer erwies sich das Präparat Velbe. Es zeigte sich, daß dieses Medikament über die gesamte Versuchsdauer gegenüber der Kontrollgruppe eine statistisch gesicherte Einschränkung auf das Längenwachstum der Rattenschneidezähne ausübte. Während der zweiten Hälfte der Versuchsspanne gab es auch Signifikanzen gegenüber den mit Alkeran, Leukeran und Endoxan behandelten Tiergruppen. Da die Versuchsbedingungen für alle Gruppen gleich waren, kann dieser auffällige Unterschied nur in einer andersartigen Wirkungsweise zu suchen sein. Bei der klinischen Verwendung von Velbe wird vom Hersteller besonders darauf hingewiesen, daß bei unsachgemäßer Anwendung (Eindringen der Lösung in paravenöses Gewebe) die Gefahr der Nekrosenbildung besteht, und die Infusion sofort abubrechen ist. Die Versuchsergebnisse lassen es offen, ob bei den durchgeführten Untersuchungen dieser lokal stark nekrotisierende Effekt von Velbe ausschlaggebend für die statistisch gesicherten Unterschiede in der Wachstumshemmung gegenüber der Kontrollgruppe und den anderen Tiergruppen ist. Die eigenen histologischen Untersuchungen konnten darüber keinen eindeuti-

gen Aufschluß geben. Eine weitere Erklärung könnte in den unterschiedlichen Wirkungsmechanismen zwischen alkylierenden Substanzen (Alkeran, Leukeran, Endoxan) und den Pflanzenalkaloiden mit cytostatischem Effekt (Velbe) gefunden werden. Aufschluß darüber könnte eine Untersuchung bringen, deren Aufgabe es wäre, eine unterschiedliche Mitoserate bei den behandelten und nicht behandelten Rattenschneidezähnen zu ermitteln.

6. Zusammenfassung

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluß intrapulpär angewandter Cytostatica auf das Längenwachstum von Rattenschneidezähnen zu untersuchen. Die Versuche wurden an Albinoratten aus der XVIII. Generation einer Koloniezucht durchgeführt. Dabei wurde die Krone des rechten unteren Schneidezahnes in Höhe der Zahnfleischpapille mittels einer Trennscheibe gekappt und am Nachbarzahn in gleicher Höhe eine Rille angebracht. In den Wurzelkanal wurde bei je zehn Tieren das Medikament in äquitoxischer Dosis appliziert. Es wurden dabei vier verschiedene Cytostatica verwendet (Alkeran, Endoxan, Leukeran, Velbe). Eine fünfte Tiergruppe diente zur Kontrolle. Bei der Auswertung der Versuche wurden folgende Faktoren und deren Wechselwirkungen berücksichtigt:

1. Substanzen
2. Tiere
3. Meßzeitpunkte
4. Abhängigkeit Substanzen/Meßzeitpunkte

Die Ergebnisse zeigten, daß in der ersten Hälfte der Versuchsdauer alle Präparate eine statistisch

gesicherte Hemmung auf das Längenwachstum der Rattenschneidezähne gegenüber der Kontrollgruppe ausübten. Während der zweiten Versuchshälfte ließ die Effektivität der Substanzen Endoxan, Alkeran, Leukeran erheblich nach. Nur das Präparat Velbe erwies sich auch weiterhin stark wachstumshemmend. Der negative Einfluß auf das Wachstum der Rattenschneidezähne war in der zweiten Versuchshälfte bei dem Medikament Velbe besonders auffällig. Es bestand eine statistisch gesicherte Hemmwirkung sowohl der Kontrollgruppe gegenüber als auch gegenüber den anderen verwandten Substanzen (Alkeran, Endoxan und Leukeran). Die Ursache dafür könnte in der lokal stark nekrotisierenden Wirkung von Velbe liegen. Eine andere Möglichkeit wäre der unterschiedliche Wirkungsmechanismus von alkylierenden Substanzen und Pflanzenalkaloiden. Die eigenen histologischen Untersuchungen gaben keinen Aufschluß über eine mögliche unterschiedliche Mitoserate.

7. Literatur

1. ALTENKAMP, C.J. :

Experimentelle Untersuchungen über den
Verbleib des Arsenik der Causticin-Rot-
Kügelchen bei der Devitalisation des
Pulpengewebes
Zahnärztl.Welt 6(1951),457

2. BISCHOFF, N. :

Experimentelle Untersuchungen über das
Wachstum des Rattenschneidezahnes
Diss. 1953 Mainz

3. FESSELER, A. und ZILZ, W. :

Untersuchung über das Wachstum des Rat-
tenagezahnes unter der Behandlung mit
dem Ultraschallgerät Cavitron
Dtsch.Zahnärztebl. 6(1969),416

4. GARATTINI, S. und SPROSTON, E.M. :

Antitumor effects of vinca rosea alkaloids
Excerpta med. Found., Amsterdam 1966

5. GERKE, J. :

Ist die Behandlung des gangränösen Wurzel-
kanals erfolgreich durchführbar?
Dtsch.Zahnärztl.Z. 10(1955), 1632

6. GROSS,R. und BOCK,H.E. :

Die Chemotherapie der Tumorheilkunde
Klin.d.Gegenwart Bd. 5, 235

7. HATTEMER,GOTTE,FRIMMER :

Ergebnisse experimenteller Studien zum
Problem des Zahngranuloms
Med.Klinik 24(1952),802

8. HEGERL,H.-J. :

Einfluß des Ultraschalls auf Wachstum
und Pulpa des Rattenschneidezahnes
Diss. 1953 Mainz

9. HEIDELBERGER,CH. :

Ann.Rev.Pharmacol. 7(1967),101

10. HERMANN,B. :

Arsenanwendung und Herdbildung bei der
Wurzelbehandlung
Zahnärztl.Welt 7(1950),191

11. HERMANN,B. :

Über die biologische Wurzelbehandlung
Zahnärztl.Mitt.8(1950)

12. HERRMANN,M. und KLUCZKA,J. :

Aseptische Wurzelbehandlung
Dtsch.Zahnärztl.Z. 9(1950),478

13. HEYDEN, P. :

Arsenanwendung und Herdentstehung bei
der Wurzelbehandlung

Zahnärztl. Welt 21(1949), 557

14. HIATT, H.H. :

Cancer Chemotherapy - Present Status
and Prospect

New Engl. Journal Med. 276(1967), 157

15. HOLZLÖHNER, M. :

Experimentelle Untersuchungen über die
bakterizide Wirksamkeit in der Zahnheil-
kunde angewandter Arsenverbindungen

Diss. 1954 Mainz

16. KARBACH, R.D. :

Tierexperimentelle Untersuchungen über
die Wurzelfüllmaterialien N_2 und AH_{26} .

Diss. 1971 Mainz

17. KETTERL, W. :

Praxis der Zahnheilkunde

Band 1, A12

Verlag Urban & Schwarzenberg München 1968

18. KNIELING, D. :

Alveolarnekrose im kindlichen Gebiß

Stomat 11(1961), 960

19. KÖTTGEN, W. :

Tierexperimentelle Untersuchungen über
die Wurzelfüllmaterialien Diaket und
Riebler-Paste

Diss. 1971 Mainz

20. KRZYWICKI, J. :

Anwendung von As in der Kinderheilkunde
Czas.Stomat Warszawa 15(1962),345

21. LETTRE, H. und WITTE, S. :

Experimentelle und klinische Erfahrungen
mit Podophyllinderivaten in der Tumor-
therapie
Verlag Schattauer Stuttgart 1967

22. MAYER, A. :

Die Technik der Exstirpation und Kanal-
aufbereitung
Dtsch. Zahnärztl.Z. 22(1949)

23. MAYER, A. und KETTERL, W. :

Dauererfolg bei Pulpitisbehandlung
Dtsch.Zahnärztl.Z. 13,15(1958)

24. MEYTHALER, F. :

Therapie maligner Tumoren
Pathologie und Chemotherapie
Verlag F.Enke Stuttgart 1966

25. MEYTHALER, F. :

Chemotherapeutische Probleme maligner
Tumore
Verlag F.Enke Stuttgart 1960

26. MULLER, H. :

Über die Ausschaltung der Sensibilität
der Pulpa mittels Anästhesie zur Vital-
exstirpation
Diss. 1964 Greifswald

27. PFANNENSCHMIDT, R. :

Ist der Gebrauch von Arsen noch weiter ratsam?

Zahnärztl. Welt 5(1949), 115

28. PICHEL, H.J. :

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Kälte auf das Wachstum des Rattenschneidezahnes

Diss. 1954 Mainz

29. PLATHNER, C.H. :

Zur Frage der Mortalamputation

Stomat 7(1957), 211

30. POHL, G. :

Zur Devitalisation der Pulpa

Zahnärztl. Welt 5(1953), 107

31. PORT, TH. :

Neue Erkenntnis auf dem Gebiet der Krebsforschung

Zahnärztl. Welt 17(1958), 477

32. PORT, TH. :

Neue Erkenntnis auf dem Gebiet der Krebsforschung

Zahnärztl. Welt 18(1958), 510

33. PORT-EULER :

Lehrbuch der Zahnheilkunde

Verlag J.F. Bergmann, München 1951

34. REBEL, H.H. :

Lehrbuch der konservierenden Zahnheilkunde

Verlag C.Hanser München 1947

35. REBEL, H.H. :

Arsen oder Injektionsanästhesie

Dtsch.Mschr.Zahnheilk. (1924), 545

36. SANDOZ (ed.) :

Symposium sobre mitosis e inhibidores
en la quimioterapia oncologica

Madrid 1965

37. SAVEL, H. :

Progr.exp.Tumor Res.(Basel) 8(1966), 189

38. SCHUG-KÖSTERS, M. :

Die Behandlung der Pulpa und des apicalen
Parodontiums

Berlinische Verlagsanstalt Berlin 1966

39. SZPRINGER, M. :

Devitalisierung der Milchzähne mit
Paraformaldehydpaste

Czas.Stomat.Warszawa 15(1962), 349

40. WAKSMAN, S.A. :

Proc.N.Y.Acad.Sci. 89(1960/61), 283

41. WALKOFF-HESS :

Lehrbuch der konservierenden Zahnheilkunde

Verlag J.A.Barth, Leipzig

42. WANNENMACHER, E. :

Lehrbuch der klinischen Zahn-Mund- und Kieferheilkunde Band II

Verlag J.A.Barth, Leipzig 1968

43. WILMANNS, H. :

Chemotherapie maligner Tumoren

Verlag Schattauer Stuttgart 1960

44. WITTE, S. :

Die Chemotherapie bei malignen Tumoren

Internist 9(1968), 365

Literatur zur statistischen Auswertung

DUDECK, J. :

Vereinfachtes Verfahren zur Bestimmung des korrekten F-Tests bei gemischten partiell-hierarchischen Modellen der Varianzanalyse

Metrika 17(1971), 232-242

WEBER, E. :

Grundriß der Biologischen Statistik

Verlag G.Fischer, Stuttgart 1967

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. W. Ketterl für die Überlassung des Themas, für seine wertvollen Ratschläge und seine freundliche Unterstützung sehr herzlich danken.

Ein besonderes Anliegen ist es mir, Herrn Ass.Prof. Dr. A. Fessler für seine stete Förderung bei dieser Arbeit meinen Dank auszusprechen.

Besonderen Dank schulde ich außerdem Herrn Dr. E. Scheid für seine statistische Beratung.

Lebenslauf

Am 8. Oktober 1944 wurde ich, Klaus-Peter Sitte, als Sohn des damaligen Leutnants Hans-Joachim Sitte und seiner Ehefrau Marie-Rose Sitte, geb. Gerstenberger, in Jauer/Schlesien geboren.

Von 1950 bis 1955 besuchte ich die Volksschulen in Landshut/Nby. und Mainz und trat anschließend in das Gymnasium am Kurfürstlichen Schloß in Mainz ein. 1966 bestand ich an diesem Gymnasium das Abitur.

Im Sommersemester 1966 begann ich mit dem Studium der Zahnmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

1968 bestand ich das Physikum. Die anschließende klinische Studienzeit verbrachte ich ebenfalls in Mainz.

Im Sommer 1971 legte ich dort die zahnärztliche Prüfung ab. Seit 1. August 1971 bin ich als Assistenzarzt an der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Johannes Gutenberg-Universität Mainz tätig.

Am 12. 12. 1969 heiratete ich meine Frau Gertraud
geb. Eiermann. Am 2. 10. 1970 wurde unsere Tochter
Caroline geboren.

Universitätsdruckerei
65 Mainz G. m. b. H.

